

**STOFFWECHSELVERÄNDERUNGEN BEI
LEBERCIRRHOSEN NACH
GLUCOSE- UND FRUCTOSEBELASTUNG
IM HINBLICK AUF
DEN HEPATOGENEN DIABETES MELLITUS**

Rita Schmucker

1975

Digitized by the Internet Archive
in 2026



Aus der II. Medizinischen Klinik der Universität München

Direktor: Professor Dr. E. Buchborn

STOFFWECHSELVERÄNDERUNGEN BEI LEBERCIRRHOSEN
NACH GLUCOSE- UND FRUCTOSEBELASTUNG
IM HINBLICK AUF
DEN HEPATOGENEN DIABETES MELLITUS

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Rita Schmucker

aus
München

Jahr
1975

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. K. Kopetz

Mitberichterstatter: Prof. Dr. E. Buchborn

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 22.7.1975



Herrn Prof. Dr. med. K. Kopetz danke ich
sehr herzlich für die Überlassung des Themas
und die freundliche Unterstützung.

INHALTSVERZEICHNIS

- I. EINLEITUNG
 - 1. Lebercirrhose und Diabetes mellitus
 - a) Störung der hepatischen Blutzuckerhomöostase
 - b) Hyperinsulinämie
 - c) Insulinantagonismus
 - 2. Der "Leberzucker" Fructose
 - 3. Ziel der vorliegenden Arbeit
- II. UNTERSUCHUNGEN UND METHODEN
- III. ERGEBNISSE
 - 1. Einleitung zur Kurvenbesprechung
 - 2. Besprechung der einzelnen Parameter nach Glucosebelastung
 - 3. nach Fructosebelastung
- IV. DISKUSSION
 - 1. Der retrosternale Schmerz nach Fructoseinjektion - Versuch einer Erklärung
 - 2. Vergleich Fructosebelastung - Glucosebelastung anhand der gemessenen Parameter
 - a) Glucose und Insulin
 - b) Freie Fettsäuren und Glycerin
 - c) Pyruvat und Lactat
 - 3. Zusammenfassung
 - 4. Schlußwort
- V. TABELLEN UND ABKÜRZUNGEN
- VI. LITERATURVERZEICHNIS
- VII. LEBENS LAUF

I. EINLEITUNG

1. Lebercirrhose und Diabetes mellitus

In einem unausgewählten Bevölkerungskollektiv beträgt die Krankheitshäufigkeit für den Diabetes mellitus 1,7 % (50). Unter den Patienten, die an einer Lebercirrhose leiden, entspricht die Anzahl derer, die zusätzlich an einem Diabetes mellitus erkranken, 12,0 % (12, 47). Patienten mit Lebercirrhose entwickeln also siebenmal häufiger einen Diabetes mellitus als Lebergesunde. Das ist ein Grund, um mit Naunyn von einem Leberdiabetes zu sprechen (49). Beim Pankreasdiabetes kann die Störung der Kohlenhydrattoleranz direkt auf eine Beeinträchtigung des Inselzellsystems zurückgeführt werden, z.B. nach Pankreatektomie, Kalzifizierung des Organs. Der endogene Diabetes beruht auf dem Überwiegen insulinantagonistischer Faktoren (53). Beim Leberdiabetes spielen verschiedene Faktoren eine Rolle. Mit Hilfe experimenteller Untersuchungen (38) läßt sich eine exakte pathophysiologische Erklärung der extrainsulären Genese des hepato-genen Diabetes geben.

- a) Störungen der hepatischen Blutzuckerhomöostase durch Veränderungen des Leberkreislaufs und der Leberzellfunktion (39).

Die Lebercirrhose führt durch die Entwicklung eines extra- und intrahepatischen Umgehungskreislaufs zu einem erheblichen Shuntvolumen (4). Zusätzlich wird der offene Leberkreislauf durch die Kapillarisierung der Sinusoide in einen geschlossenen umgewandelt (58). Diese anatomischen Veränderungen bedingen, daß ein wesentlicher Teil des Pfortaderblutes keinen Kontakt mit den Leberzellen gewinnt. Dadurch wird die Aufnahme und Abgabe von Substanzen auch durch die noch intakten Leberzellen im Rahmen ihrer Stoffwechselleistung verhindert. Dys-trophische Schübe im Verlauf der Lebercirrhose verstärken diese kreislaufbedingte Minderung der Stoffwechselleistung der Leber. Eine solche Insuffizienz des Leberparenchyms läßt sich aus den Ergebnissen der Glucose und Tolbutamidbelastungen ablesen. Die gesunde Leber kann nach Madison (41) maximal 87 % der zugeführten Glucose aus der Pfortader aufnehmen. Unmittelbar nach intravenöser Glucosebelastung zeigt sich bei Lebercirrhosen eine Überhöhung des dadurch ausgelösten Blutzuckeranstiegs. Dieser initiale Anstieg ist gleich hoch bei Lebercirrhosen mit normaler und reduzierter Glucosetoleranz, die im weiteren Verlauf der Glucosekurve deutliche Unterschiede zeigen. Die Senkung des Blutzuckerspiegels durch Tolbutamid wird bei der cirrhotischen Leber durch einen verzögerten Wiederanstieg beantwortet (11). Diese Verzögerung der Wiederherstellung eines normalen Blutzuckerspiegels ist auch bei ausgeprägten Hypoglykämien gegeben und kann dort deletäre Folgen haben. Die Störung der Blutzuckerhomöostase bei der Lebercirrhose umfaßt demnach die Glucoseaufnahme nach Zufuhr und die Mobilisation nach Absinken des Blutzuckerspiegels. Da sich die Verminderung der Glucoseaufnahme durch die Veränderungen der Leberdurchblutung und der Gefäße ergibt und die initiale Überhöhung der Blutzuckerwerte unabhängig von den KG-Werten vorhanden ist, ist anzunehmen, daß sie sich mit Manifestierung der pathologisch-anatomischen Veränderungen als erstes Symptom der hepatogenen Kohlenhydratstoffwechselstörung einstellt.

b) Hyperinsulinämie (39)

Verzögerung des Insulinabbaus: Glucose- und Tolbutamidbelastung sind von überhöhten Seruminsulinspiegeln gefolgt. (59)

Unter physiologischen Bedingungen werden bis zu 50 % des in die Pfortader gelangenden Insulins durch eine einmalige Leberdurchströmung abgebaut (42). Shuntvolumen, Capillarisation und Verminderung des Leberparenchyms lassen bei Lebercirrhosen auf eine Herabsetzung dieser Abbaurate schließen.

Insulinhypersekretion:

Neben der Verlängerung der biologischen Halbwertszeit des Insulins muß eine Insulinhypersekretion zur Steigerung des Seruminsulins nach Belastung beitragen.

Curry et al. (14) berichteten vor kurzem über eine in zwei Phasen ablaufende Insulinsekretion bei kontinuierlicher Perfusion des isolierten Pankreas mit Glucoselösung. Die frühe Phase stellte die Abgabe gespeicherten Insulins dar, die späte begann 8 - 15 Minuten nach Perfusionsbeginn und dauerte bis zum Ende der Perfusion. In dieser zweiten Phase wurde bis zu einem Drittel de novo synthetisiertes Insulin freigesetzt. In diesem Umfange ließ sich die Sekretion durch Puromycin hemmen. Perfusion mit Tolbutamid führte nur zur Sekretion gespeicherten Insulins in der frühen Phase. Eine zweite Phase war nicht nachweisbar. In unseren Untersuchungen fanden sich bei Lebercirrhosen nach Glucose- und noch ausgeprägter nach Tolbutamidbelastung höhere Insulinwerte als bei Normalpersonen. Glucose führte zu zwei signifikanten Maxima der hemmbaren Insulinwerte. Der zweite Gipfel ging in eine Plateaukurve über und die Werte blieben bis 60 Minuten nach Glucoseinjektion erhöht (38). Die Ergebnisse der experimentellen Pankreasperfusion ließen sich also bei Lebercirrhosen am Gesamtorganismus in den wesentlichen Merkmalen wiederfinden. Es ist anzunehmen, daß der länger erhöht bleibende Glucosespiegel die B-Zellen des Pankreas zu einer länger anhaltenden Sekretion und zur Synthese von Insulin veranlassen.

Die Bedingungen der Glucoseperfusion werden anscheinend bei Lebercirrhosen durch die länger persistierende Hyperglycämie reproduziert. Gleichzeitig deutet die länger anhaltende Insulinsekretion auf eine permanente Überbeanspruchung der Pankreasinseln hin.

e) Insulinantagonismus (39)

Glucoseeutilisation und Antilipolyse sind dabei nicht auf gleiche Weise betroffen. Die überhöhten Spiegel des nach Glucosebelastung nachweisbaren Insulins im Serum führen zu keinem adäquaten Blutzuckerabfall. Dagegen entspricht den erhöhten Insulinwerten auch ein verstärkter Abfall der erhöhten Nüchternwerte der freien Fettsäuren im Serum. Als eine der Ursachen ist die von Randle (55) beschriebene insulinantagonistische Wirkung der freien Fettsäuren anzusehen. Im Tierversuch fand sich nach Zusatz von Fettsäuren eine Verminderung der insulinabhängigen Glucoseaufnahme durch Herz und Zwerchfell der Ratte. Bei gesunden Versuchspersonen ließ sich eine Verminderung der Glucosetoleranz und erhöhte Insulinspiegel durch eine Erhöhung der freien Fettsäuren im Serum durch Lipidinfusion erzeugen."

Störung der hepatischen Blutzuckerhomöostase, Hyperinsulinämie und Insulinantagonismus sind also die drei Faktoren, die für die Entwicklung der hepatischen Glucosetoleranzstörung verantwortlich sind.

Die Einordnung als eine Form des Prädiabetes sollte nur unter Betonung der besonderen Art der hepatischen Kohlenhydratstoffwechselstörung geschehen. Im Gegensatz zum Prädiabetes insulinärer Genese mit normalen oder erhöhten Nüchternwerten der am Fettgewebe bestimmten insulinähnlichen Aktivität fand sich bei Lebercirrhosen eine Herabsetzung des NHI-Nüchternwertes. Außerdem fanden sich Störungen der Blutzuckerhomöostase mit erhöhten postprandialen Anstiegen und verminderter posthypoglykämischer Mobilisation auch bei Lebercirrhosen mit normalen KG-Werten. Bezüglich der Veränderungen einzelner Parameter bei Lebercirrhosen ergab sich eine gewisse Parallele zu ähnlichen Veränderungen bei Gesunden nach einer Hungerperiode. Bei beiden Zuständen sind die Glv-

kogenreserven vermindert. Der Nüchternblutzucker pflegt jedoch im Hunger erniedrigt zu sein, Lebercirrhosen mit erniedrigten KG-Werten wiesen dagegen sogar eine leichte Erhöhung auf. Der Spiegel der freien Fettsäuren ist erhöht, bei Lebercirrhosen und im Hunger infolge einer gesteigerten Mobilisation in der Peripherie und bei den Lebercirrhosen zusätzlich durch eine herabgesetzte Extraktion aus der Pfortader. Bei allen von uns untersuchten Lebercirrhosen war eine Verminderung der Glucosetoleranz festzustellen und der Fettsäureabfall nach Glucosebelastung lag in der gleichen Größenordnung wie nach Hunger.

Die hepatogene Kohlenhydratstoffwechselstörung ist demnach als Diabetes extrainsulärer Genese besonderer Prägung und gewisser Ähnlichkeit mit dem Hungerdiabetes aufzufassen. Möglicherweise ist hier auch der von älteren Klinikern häufiger erwähnte Vagabundendiabetes einzuordnen, bei dem sich Veränderungen des Kohlenhydrat-stoffwechsels durch Hunger und durch eine alkoholische Leberschädigung addieren (39).

2. Der "Leberzucker" Fructose

Die Leberzelle ist frei permeabel für Glucose und Fructose. Im Gegensatz zu den übrigen Zellen des Organismus bedarf es dort keines spezifischen insulिंगesteuerten Transportmechanismus (20, 57). Durch gleichzeitige Bestimmung der Fructose im arteriellen, portalen und Lebervenenblut und Bestimmung der Leberdurchblutung am Kaninchen kamen Müller und Strack (48) zu folgendem Ergebnis:

80 - 90 % der intravasal infundierten Fructose werden in der Leber, etwa 5 % in peripheren Geweben umgesetzt und etwa 6 % ausgeschieden. Für eine periphere Verwertung kommt nach Froesch (23) das Fettgewebe in Frage. Die Muskulatur nimmt kaum Fructose auf. Fructose wird von der perfundierten Rattenleber schnell verwertet: 52 % der zugeführten Fructose erscheinen als Glucose, (19), 18 % als Lactat und Pyruvat und 8 % werden in Glycogen umgewandelt. Der Rest kann zu CO_2 metabolisiert oder für Syntheseleistungen verwendet werden. Auch in der menschlichen Leber kann Fructose wesentlich rascher umgesetzt werden, als Glucose. Die Fructokinaseaktivität beträgt ein mehrfaches der Aktivität von Glucokinase und Hexokinase zusammen (20, 32). Fructokinase konnte in Leber, Niere und Dünndarm nachgewiesen werden (31). Abb.1 soll verschiedene Stoffwechselwege der Fructose modifiziert nach Karlson (36) veranschaulichen. Fructose wird zunächst im Cytoplasma zu Fructose-1-Phosphat phosphoryliert. Die Aktivität des Enzyms Fructokinase beträgt 1,23 U/g Gewebe, im Vergleich zur Glucosephosphorylierung durch Hexokinase mit 0,23 U/g (32). Bei hohen Fructosekonzentrationen ist auch die durch Hexokinase katalysierte Reaktion zu Fructose-6-Phosphat möglich (20), wie sie normalerweise im Fettgewebe abläuft (23). Fructose-1-Phosphat wird in der Leber durch eine Aldolase zu Dihydroxyacetonphosphat (DAP) und Glyceraldehyd (GA) gespalten. DAP mündet in die Glykolyse ein (36). GA kann auf drei verschiedenen Wegen weiter verstoffwechselt werden:

Direkte Phosphorylierung des Glyceraldehyd zu Glyceraldehydphosphat. GAP reagiert entweder in Richtung Glycolyse oder wird über Dihydroxyacetonphosphat in Glycerin-3-Phosphat umgewandelt. Dieses ist eine obligatorische Vorstufe der Glycerinkomponente der Lipide (25).

Reduktion des Glyceraldehyds zu Glycerin. Glycerin kann nur in der Leber zu Glycerin-3-Phosphat phosphoryliert werden. Dieses wird entweder zu DAP reduziert oder in Richtung Lipidsynthese weiter metabolisiert.

Oxydation des Glyceraldehyds zu Glycerinsäure. Glycerinsäure kann durch Glyceratkinase zu 2-Phosphoglycerat phosphoryliert werden. Mit letzterem ist wiederum der Anschluß an den glykolytischen Abbaupfad erreicht. Einschränkend sei jedoch erwähnt, daß die Glyceratkinase in der menschlichen Leber nur eine sehr niedrige Aktivität

bet. Deshalb ist die Oxydation zu Glycerinsäure für den Menschen wahrscheinlich bedeutungslos.

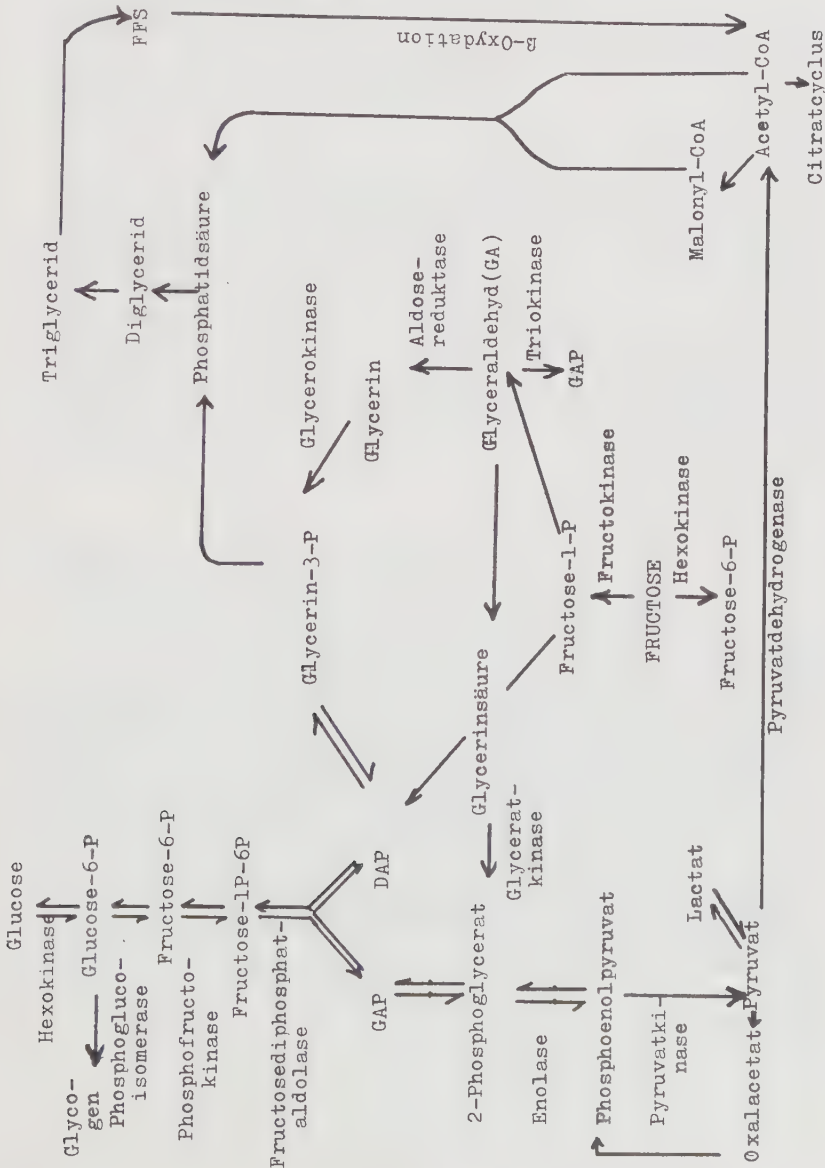


Abb.1. Reaktionswege im Intermediärstoffwechsel der Fructose

3. Ziel der vorliegenden Arbeit

In der vorliegenden Arbeit wird versucht durch Messung und Vergleich der Glucose-, Insulin-, Freie-Fettsäuren-, Glycerin-, Pyruvat- und Lactatspiegel im Serum sowohl nach Glucose-, als auch nach Fructosebelastung charakteristische Stoffwechselveränderungen zu erfassen. Dabei werden Lebercirrhotiker mit normalem KG-Wert ($LC > 1,0$) und solche mit erniedrigtem KG-Wert ($LC < 1,0$) mit einer Kontrollgruppe Stoffwechselgesunder (N) verglichen.

II. Untersuchungsgut und Methoden:

Eine Fructosebelastung wurde bei insgesamt 12 Patienten mit laparoskopisch oder biotisch gesicherter Lebercirrhose und sieben Kontrollpersonen durchgeführt. Eine Glucosebelastung erhielten 9 Patienten mit Lebercirrhose und 5 Kontrollpersonen. Die Fructosebelastung erfolgte mit 0,33 g Fructose/kg Körpergewicht, die Glucosebelastung mit 0,33 g Glucose/kg Körpergewicht. Die Zucker wurden als 40 % bzw. 50 %ige Lösung innerhalb von 2 bis 4 Minuten in die Cubitalvene injiziert. Beide Belastungstests erfolgten unter Grundumsatzbedingungen nach mindestens 10stündiger Bettruhe.

Die einzelnen Parameter wurden wie folgt bestimmt:

Glucose: enzymatisch nach Hugget und Nixon (35) mit Hilfe der Glucoseseoxydase
Insulin: radioimmunologisch nach Hales und Randle (30)
Freie Fettsäuren (FFS): kolorimetrisch nach Duncombe (16)
Glycerin: enzymatisch nach Eggstein und Kreutz (17) mit Hilfe der Glycerokinase
Pyruvat: enzymatisch nach Czok und Lamprecht (15) mit Hilfe der Lactatdehydrogenase
Lactat: enzymatisch nach Hohorst (34) mit Hilfe der Lactatdehydrogenase

Die statistische Auswertung der Ergebnisse geschah mit Hilfe des Student-Tests. Testquotient und Tabellen (52).

Nähere Angaben über Bedeutung, graphische Ermittlung und Berechnung des Glucoseassimilationskoeffizienten (KG-Wert) finden sich bei Conard et al. (24).

III. Ergebnisse:

1. Sämtliche Meßwerte sind Mittelwerte aus Doppelbestimmungen. Die Meßwerte wurden auf der Ordinate gegen die festgesetzten Zeiten auf der Abszisse aufgetragen. Eine zusätzliche besondere Aufzeichnung schien für die Insulinwerte aus folgendem Grund notwendig.
Die Insulinausschüttung verläuft, wie bereits Curry D.L. und Grodsky M. in Pankreasperfusionsversuchen zeigen konnten, in zwei Schüben. Dementsprechend zeigt die Insulinkurve jeder einzelnen Versuchsperson zwei Maxima. Diese treten aber zu unterschiedlichen (ca. 10 Min.) Zeiten auf. So werden sie bei der graphischen Gesamtdarstellung zum Teil nivelliert. Um dies zu vermeiden, wurde für jedes Maximum die entsprechende Zeit ermittelt, daraus der Mittelwert gebildet und die mittleren Maxima gegen die mittleren Zeiten aufgetragen. Die so entstandenen Kurven werden der üblichen graphischen Gesamtdarstellung beigelegt (Abb. B).

Einleitung zur Kurvenbesprechung:

Zur metabolischen Charakterisierung der Versuchspersonen wurde zunächst eine intravenöse Glucosebelastung unter standardisierten Bedingungen durchgeführt. Als wichtigstes Kennzeichen der Stoffwechsellaage wurde daraus der sogenannte KG-Wert errechnet. Je nach dem Wert dieses Koeffizienten wurden die Versuchspersonen in Gruppen eingeteilt. Wie sich im folgenden zeigen soll, wird die so getroffene Einteilung auch durch das Verhalten der anderen gemessenen Parameter bestätigt.

2. Besprechung der einzelnen Parameter nach Glucosebelastung

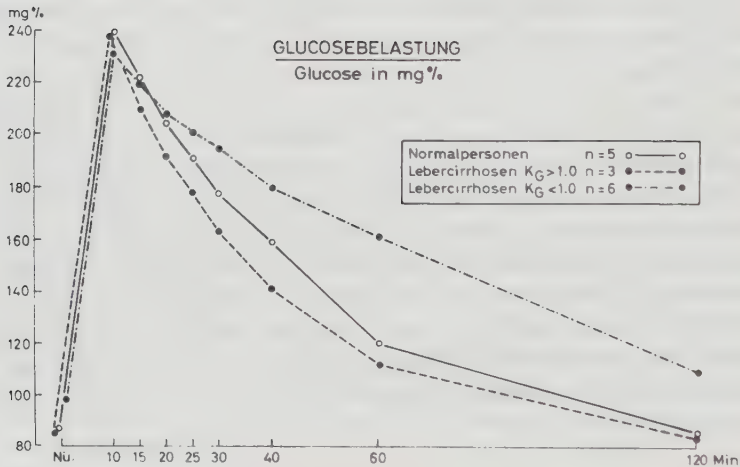


Abb. 2. Veränderungen der Serumglucose in mg% bei Normalpersonen und Lebercirrhosen nach intravenöser Glucosebelastung

Von dem nach Glucosezufuhr erreichten Ausgangswert um 230 mg% Glucose fallen die Blutzuckerwerte bei den drei Gruppen in charakteristisch verschiedener Weise ab. Dabei zeigt sich, daß die Glucosetoleranz bei der einen Gruppe von Cirrhotikern, $LC < 1,0$, wesentlich reduziert ist, entsprechend einem K_G -Wert um 0,72. Bei der anderen Gruppe von Cirrhotikern, $LC > 1,0$ (K_G -Wert: 1,39), findet sich ein in etwa gleiches Verhalten der Glucosetoleranz wie bei der Kontrollgruppe N (K_G -Wert: 1,38).

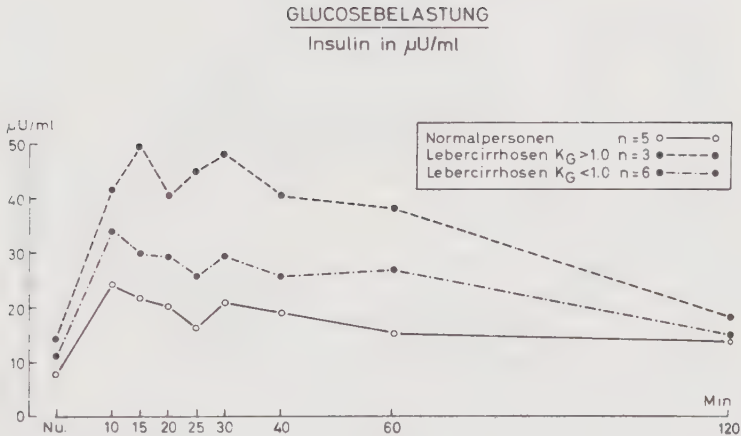


Abb. 3. Veränderungen des Seruminulins in $\mu\text{U/ml}$ bei Normalpersonen und Lebercirrhosen nach intra-venöser Glucosebelastung

Überraschenderweise liegen die Insulinspiegel sämtlicher Patienten mit Lebercirrhose nach Glucosebelastung beträchtlich höher als die der Normalpersonen. Dabei verläuft die Kurve der Gruppe $LC > 1,0$ durchwegs auf einem höheren Niveau als die der Gruppe $LC < 1,0$ bei gleicher charakteristisch zweigipfeligter Form aller drei Darstellungen. Das Verhalten speziell der Gruppe $LC < 1,0$ scheint der verminderten Glucosetoleranz nicht zu entsprechen. Erwartungsgemäß sollten sich die Insulinspiegel umgekehrt proportional zu den Glucosespiegeln verhalten, oder mit anderen Worten: Die Insulinkurve der Gruppe N mit normalem K_G -Wert sollte auf einer höheren Ebene als die der Gruppe $LC < 1,0$ mit reduziertem K_G -Wert verlaufen. Auf diese Frage soll in der Diskussion näher eingegangen werden.

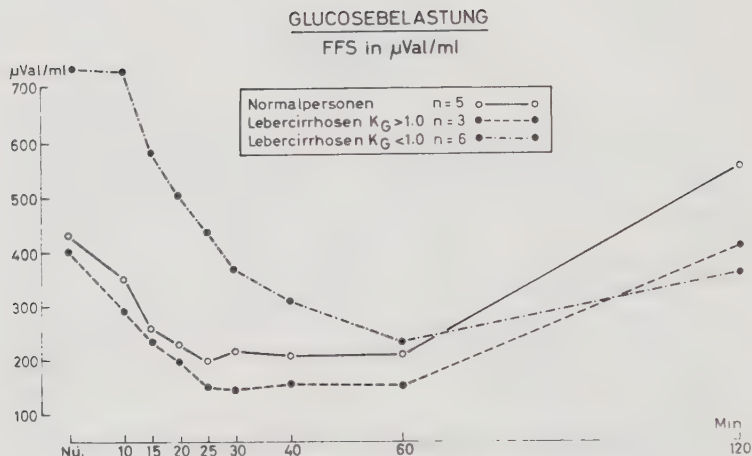


Abb. 4. Veränderungen der Serumspegel der freien Fettsäuren in $\mu\text{Val/l}$ bei Normalpersonen und Lebercirrhosen nach intravenöser Glucosebelastung

Die Kurven der FFS-Werte der Gruppen N und $LC > 1,0$ verlaufen nahezu kongruent, wobei entsprechend den hohen Insulinwerten bei der Gruppe $LC > 1,0$ deren FFS-Werte durchwegs noch niedriger liegen als die der Gruppe N. Die Gruppe der Lebercirrhotiker mit erniedrigtem K_G -Wert beginnt, wie zu erwarten, bei einem hohen Ausgangsspiegel von FFS. Im Verlauf des Abfalles sinken die Fettsäurespiegel jedoch auf ein gleich tiefes Niveau ab wie das der beiden Vergleichsgruppen. Die initial überhöhten FFS-Werte der Gruppe $LC < 1,0$ erreichen bei niedrigen Insulinspiegeln über einen steilen Abfall die gleichen Werte wie die der Gruppe $LC > 1,0$ mit ihren höheren Insulinspiegeln.

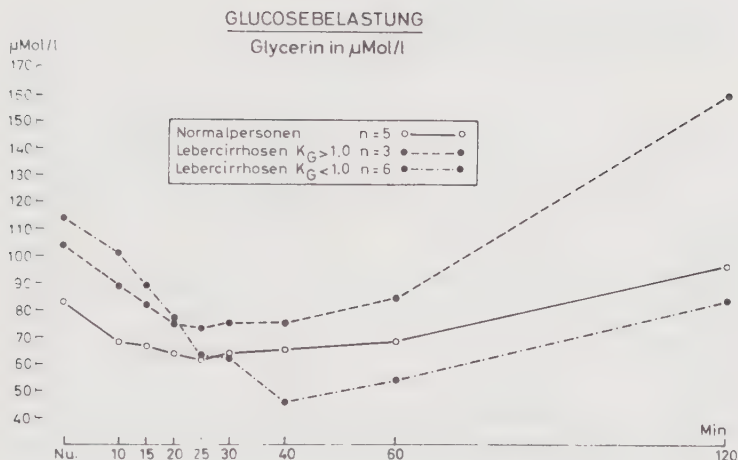


Abb. 5. Veränderungen des Serumglycerins in $\mu\text{Mol/ml}$ bei Normalpersonen und Lebercirrhosen nach intravenöser Glucosebelastung

Wie bei der Kurve der freien Fettsäuren fallen auch die Werte der Glycerinspiegel von unterschiedlichen Ausgangspunkten relativ steil ab, um dann langsam wieder anzusteigen. Ausgangswerte und erreichte Endwerte der verschiedenen Gruppen korrelieren hierbei nicht so gut untereinander wie bei den freien Fettsäuren. Ausgehend von einem signifikant über den beiden Vergleichsgruppen N und $LC > 1,0$ liegenden Ausgangspunkt ($p < 0,01$) fällt die Glycerinkurve bei Gruppe $LC < 1,0$ am steilsten ab, erreicht den tiefsten Punkt und steigt nur etwa gleich steil wie die Gruppe N wieder an. Im Vergleich dazu fällt auf, daß bei Gruppe $LC > 1,0$ nach dem erreichten Minimum der Glycerinspiegel bis zur 120. Minute sehr stark wieder ansteigt.

GLUCOSEBELASTUNG

Pyruvat in mg%

(Abb. A)

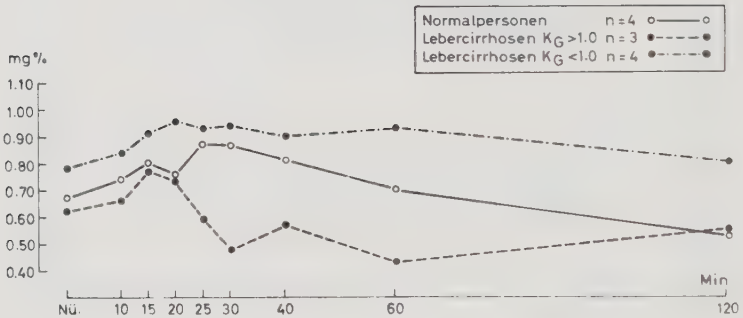


Abb. 6. Veränderungen der Pyruvatspiegel im Serum in mg% bei Normalpersonen und Lebercirrhosen nach intra-venöser Glucosebelastung

Die Pyruvatspiegel zeigen bei allen drei Gruppen zunächst kaum nennenswerte Veränderungen (Abb. A). Die Unterschiede zwischen den drei Gruppen scheinen in dieser Form vernachlässigbar zu sein.

Trägt man jedoch mittlere Werte gegen mittlere Zeiten auf (Abb. B), so findet sich bei allen drei Personenkreisen ein deutliches Maximum, welches mit dem Tal zwischen den beiden Insulinmaxima zeitlich zusammenfällt. (s. Abb. 7)

GLUCOSEBELASTUNG

Pyruvat in mg%

(Abb. B)

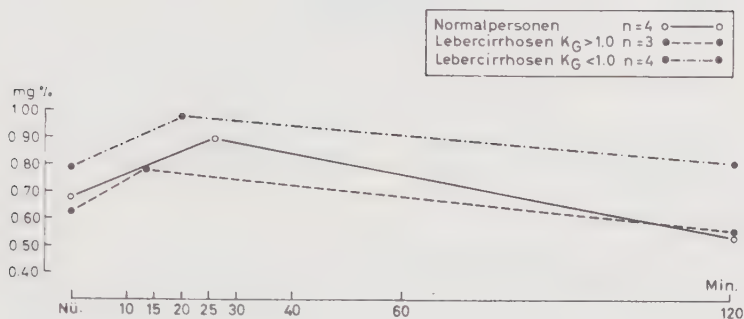


Abb. 7. Darstellung der maximalen Pyruvatkonzentration im Serum zu einer bestimmten mittleren Zeit bei Normalpersonen und Lebercirrhosen nach Glucosebelastung

GLUCOSEBELASTUNG

Lactat in mg %

(Abb. B)

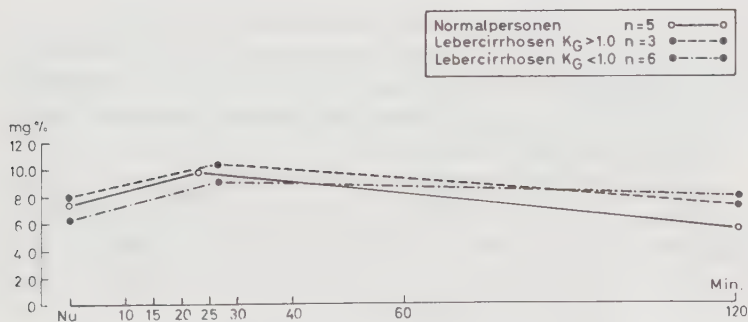


Abb. 9. Darstellung der maximalen Lactatkonzentration im Serum zu einer bestimmten mittleren Zeit bei Normalpersonen und Lebercirrhosen nach Glucosebelastung

GLUCOSEBELASTUNG

Lactat in mg %

(Abb.A)

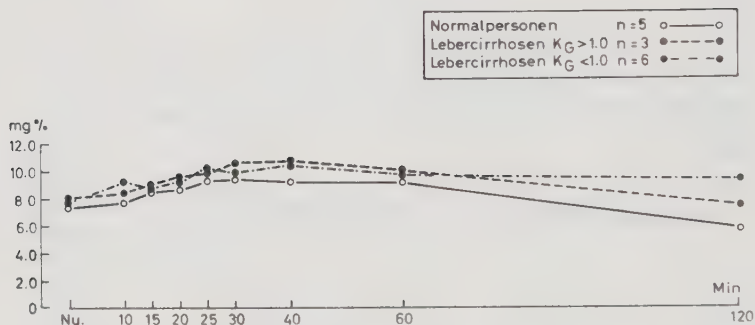


Abb. 8. Veränderungen der Lactatspiegel im Serum in mg% bei Normalpersonen und Lebercirrhosen nach intravenöser Glucosebelastung

Die Lactatspiegel zeigen weitgehende Übereinstimmung mit den Pyruvatspiegeln mit dem einen Unterschied, daß die Werte innerhalb der einzelnen Gruppen praktisch übereinstimmen. Das bezüglich der Maxima über die Pyruvatspiegel Gesagte trifft auch hier zu. (s. Abb. 9, S. 15)

FRUCTOSEBELASTUNG

Glucose in mg%

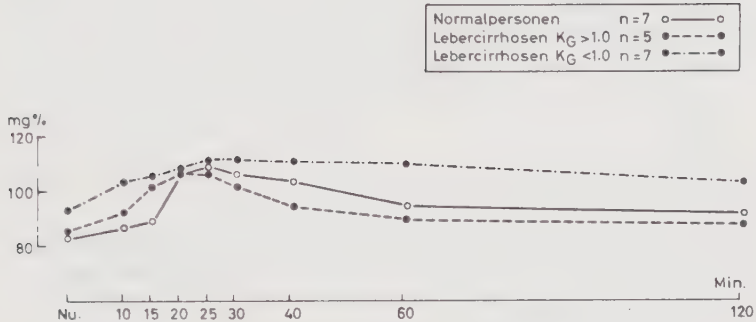


Abb. 10. Veränderungen der Serumglucose in mg% bei Normalpersonen und Lebercirrhosen nach intravenöser Fructosebelastung

Während sich die Gruppen N und $LC > 1,0$ im wesentlichen kongruent verhalten, indem sie bis zur 30. Minute um 25 mg% ansteigen, zeigt die Gruppe $LC < 1,0$ einen deutlich verschiedenen Kurvenverlauf. Ausgehend von einem signifikant ($p < 0,05$) über der Norm liegenden Glucosespiegel wird zwar nahezu der gleiche Gipfelpunkt wie bei den Kontrollgruppen erreicht, der Abfall danach verläuft demgegenüber wesentlich verzögert.

FRUCTOSEBELASTUNG

Insulin in $\mu\text{U/ml}$

(Abb. A)

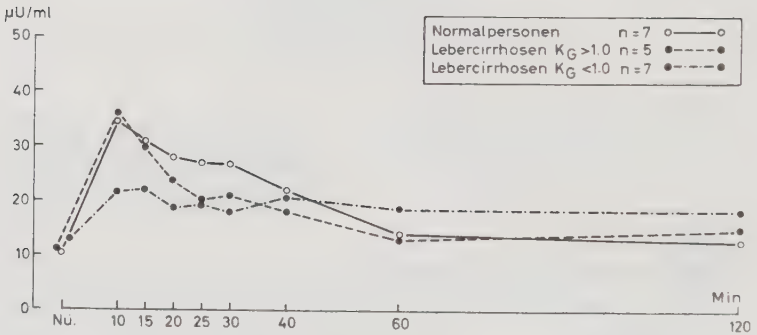


Abb. 11. Veränderungen des Seruminsulins in $\mu\text{U/ml}$ bei Normalpersonen und Lebercirrhosen nach intravenöser Fructosebelastung

FRUCTOSEBELASTUNG

Insulin in $\mu\text{U/ml}$

(Abb. B)

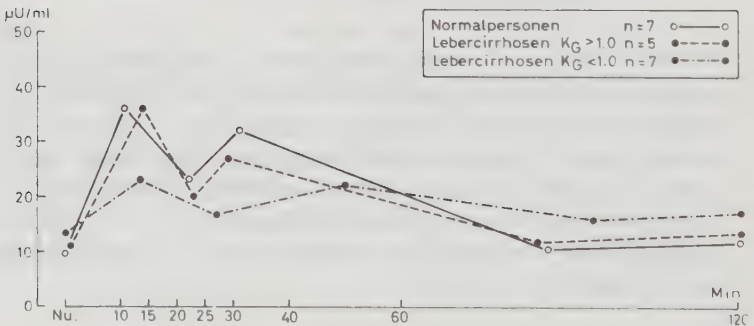


Abb. 12. Darstellung der beiden Maxima des Seruminsulins zu den ihrem Auftreten entsprechenden Zeiten (vgl. III/1)

zu Abb. 12

Während die Gruppen N und LC $>1,0$ eine weitgehend kongruente Reaktion in zweimaligem Anstieg und nahezu synchronem Abfallen erkennen lassen, wird bei der Gruppe LC $<1,0$ kaum Insulin in nennenswerter Menge ausgeschüttet.

Auf Fructoseinjektion reagiert die Gruppe der Lebercirrhotiker demnach nicht mit Hyperinsulinämie wie auf Glucosereiz.

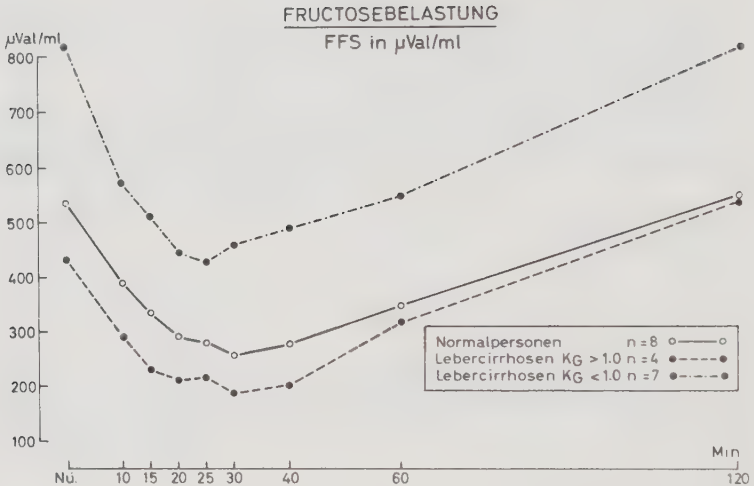


Abb. 13. Veränderungen der Serumspiegel der FFS in $\mu\text{Val/l}$ bei Normalpersonen und Lebercirrhosen nach intra-venöser Fructosebelastung

Die freien Fettsäuren nach Fructosebelastung verhalten sich nahezu gleich wie nach Glucosebelastung. Lediglich bei der Gruppe $\text{LC} < 1,0$ ist der Kurvenabfall nicht ganz so steil und es wird auch kein gleich niedriger Endwert erreicht. Dies ist wohl auf die etwas weniger hohe Insulinausschüttung zurückzuführen.

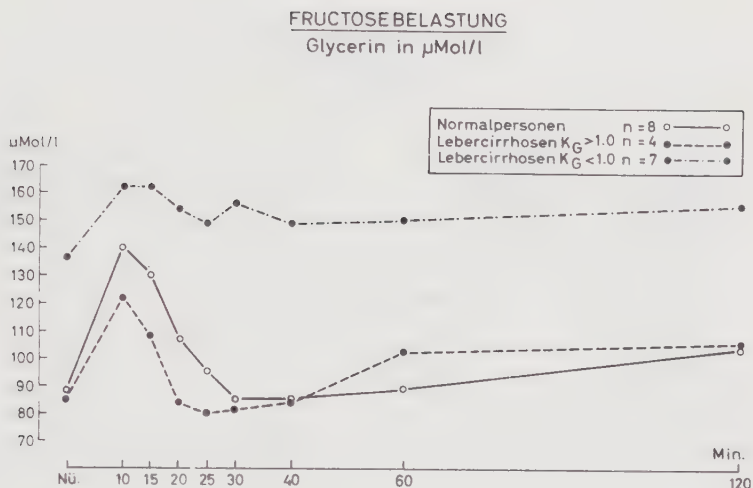


Abb. 14. Veränderungen des Serunglycerins in $\mu\text{Mol/ml}$ bei Normalpersonen und Lebercirrhosen nach intravenöser Fructosebelastung

Ebenso wie bei der intravenösen Glucosebelastung liegen die Glycerinspiegel der Gruppe $LC < 1,0$ höher als die der beiden anderen Gruppen. Daneben wird in allen drei Gruppen ein kurzdauerndes hohes Maximum um die 10. Minute beobachtet. Im Gegensatz zur i.v. Glucose wird jedoch nirgends ein nennenswerter Abfall unter die Ausgangswerte erreicht, was wohl ebenfalls auf die geringere Insulinausschüttung zurückzuführen sein dürfte. In dem beschriebenen Maximum dokumentiert sich wahrscheinlich die spezifische Stoffwechselleistung der Fructose.

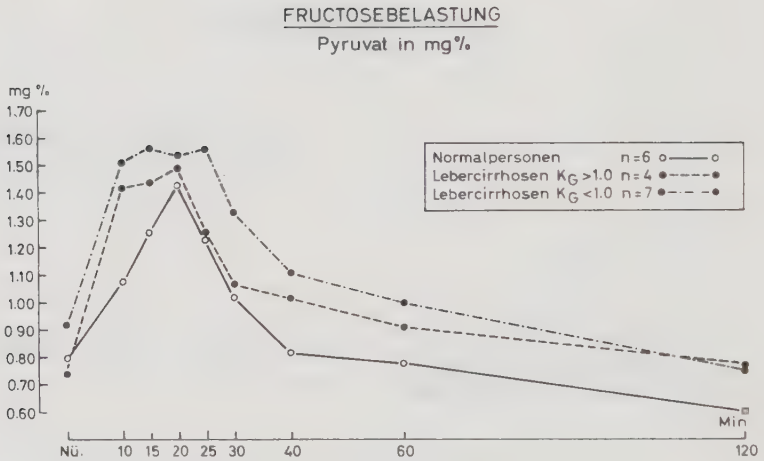


Abb.15. Veränderungen der Pyruvatspiegel im Serum in mg% bei Normalpersonen und Lebercirrhosen nach intra-venöser Fructosebelastung

Die Pyruvatspiegel der Gruppe N liegen etwas niedriger als die der beiden Vergleichsgruppen $LC > 1,0$ und $LC < 1,0$. Das Auftreten des Glycolyseintermediates Pyruvat in hohen Konzentrationen kurz nach Fructoseinjektion dürfte ein wichtiger Hinweis dafür sein, daß die verabreichte Fructose in hohem Maße sogleich metabolisiert wird. Im Gegensatz hierzu wird die injizierte Glucose, offenbar aufgrund der höheren erreichten Insulinausschüttung, zu großen Teilen gespeichert.

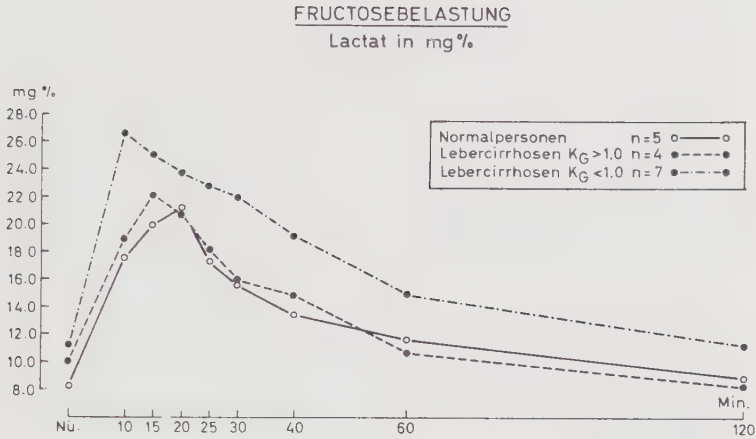


Abb. 16. Veränderungen der Lactatspiegel im Serum in mg%
bei Normalpersonen und Lebercirrhosen nach intra-
venöser Fructosebelastung

Die Lactatspiegel verlaufen praktisch analog zu den
Pyruvatspiegeln. Das dort Gesagte gilt auch hier.

IV. DISKUSSION

1. Der retrosternale Schmerz nach Fructoseinjektion -

Versuch einer Erklärung

Ein großer Teil der Patienten klagt nach Injektion konzentrierter Fructoselösungen über einen kurzdauernden, brennenden Schmerz im oberen Epigastrium und Retrosternalraum (44, 22, 35 und eigene Beobachtung). Elliot und Mitarbeiter stellten sich die Aufgabe einen Mechanismus zu finden, welcher den "Angina pectoris-artigen" Schmerz auslöst. Sie bestimmten Fructose, Lactat und Pyruvat im venösen Blut. Der Lactatspiegel stieg auf das neunfache, der Pyruvatspiegel auf das vierfache. Das Herzminutenvolumen stieg signifikant an und der periphere Widerstand sank. Die Frage nach der Ursache nach dem Schmerz bleibt aber unbeantwortet. Ein ungewöhnlicher Metabolit, der die Schmerzfasern in Leber, Pankreas, Oesophagus, Herz- oder Gallenblase reize, sei für den Schmerz möglicherweise verantwortlich.

Aus der einleitenden Beschreibung der Stoffwechselwege der Fructose ergeben sich hinsichtlich Schmerz folgende Überlegungen. Eine der drei Möglichkeiten der Metabolisierung des Gluceraldehyds besteht in seiner Oxydation zu Glycerinsäure. Diese kann aber wegen der geringen Aktivität des Enzyms Glyceratkinase kaum weiter reagieren. Ab einer bestimmten Konzentration wird also Glycerinsäure ins Blut übertreten, da sie sich in der Leberzelle anhäuft. Höchste Konzentration wird in den Lebervenen erreicht werden. Auf diesem Weg könnte die nur nach hohen Fructosegaben in größerer Menge produzierte Glycerinsäure Schmerzzursache sein. Da der Schmerz auch bei Patienten mit einer Fructoseintoleranz auftritt, bei denen der Fructosestoffwechsel beim Fructose-1-Phosphat geblockt ist, kommt als zweite mögliche Schmerzzursache Fructose-1-Phosphat in Frage. Eine Antwort auf diese Frage könnte nur die Infusion der Intermediate liefern.

2. Vergleich Fructosebelastung - Glucosebelastung anhand der gemessenen Parameter

a) Glucose und Insulin

Nach Fructosebelastung zeigt sich in jeder Gruppe ein langsamer aber deutlicher Anstieg des Blutglucosespiegels, wohl als Zeichen stattfindender Gluconeogenese. Diese Beobachtung stimmt mit entsprechenden Ergebnissen von Bergström und Zöllner (2,64) überein. Der empfindliche Glucoseabfall nach Fructosebelastung bei Patienten mit hereditärer Fructoseintoleranz resultiert aus einer Hemmung der Schlüsselenzyme für Gluconeogenese und Glycogenolyse durch die Anhäufung von Fructose-1-Phosphat bei fehlender Aldolase (8).

Zur 10. Minute, einer Zeit, da die Glucosespiegel noch kaum verändert sind, tritt ein deutlicher Insulinanstieg in Gruppe N und $LC > 1,0$ auf. Dessen ungeachtet steigen die Blutzuckerspiegel sämtlicher Gruppen weiter an bis zur 25. Minute. Aus diesen Ergebnissen läßt sich unmittelbar folgern: 1) Nicht Glucose sondern Fructose oder ein Metabolit sind als Stimulus für die Insulinsekretion anzusehen. 2) Gluconeogenese und/oder Glycogenolyse finden trotz hoher Insulinspiegel in Gruppe N und $LC > 1,0$ bis zur 25. Minute statt. Von diesem Zeitpunkt an reagiert der Blutzucker der Normalpersonen und Lebercirrhosen mit normaler Glucosetoleranz adäquat den Insulinfreisetzen, indem er abrupt bis zum Ausgangspunkt abfällt. Die Gruppe $LC < 1,0$ erreicht die höchsten Werte und zeigt einen plateauartigen Verlauf der Glucosekurve. Entsprechend der kaum meßbaren Insulinausschüttung bleibt der Blutzuckerspiegel noch zwei Stunden nach Belastung deutlich erhöht gegenüber dem Ausgangswert und den Vergleichsgruppen. Auf die Frage warum Gruppe $LC < 1,0$ nach Fructosebelastung keine nennenswerte Insulinsekretion zeigt, gibt es folgende zwei Erklärungen: Entweder die β -Zellen der Gruppe $LC < 1,0$ sprechen auf Fructosereiz nicht an, oder der oben postulierte Metabolit wird nicht in genügender Konzentration gebildet. Dieses Verhalten der Insulinsekretion der Gruppe $LC < 1,0$ steht

ganz im Gegensatz zu dem nach Glucosebelastung. Dort erreichen die beiden Personenkreise mit Lebercirrhose durchweg höhere Insulinspiegel als die Normalpersonen. In Gruppe LC $\leq 1,0$ entspricht der Hyperinsulinämie nach Glucosebelastung eine verminderte Insulinfreisetzung nach Fructosebelastung. Diese reduzierte Insulinfreisetzung ist im Gegensatz zur Hyperinsulinämie nach Glucose nur bei den Lebercirrhotikern zu beobachten, die eine verminderte Glucosetoleranz aufweisen. Offensichtlich ist erst eine über ein gewisses Maß hinaus geschädigte Leber nicht mehr imstande einen bestimmten Fructosemetaboliten in genügender Konzentration zu bilden, sodaß die Insulinsekretion vermindert stimuliert wird. Die reduzierte Glucosetoleranz der Gruppe LC $\leq 1,0$ zeigt eine Stoffwechselinsuffizienz der Leber an. Diese Insuffizienz äußert sich nach Fructosebelastung in einer verminderten Insulinfreisetzung.

Aus den Abbildungen 11 und 12 wird klar ersichtlich: Bei Gesunden und Lebercirrhosen mit normaler Kohlenhydrattoleranz verursacht die Fructosebelastung eine Insulinsekretion, welche ebenso wie die nach Glucosebelastung in zwei Phasen verläuft. Nach Curry und Grodsky (14) entspricht die erste Phase der schnellen Insulinausschüttung innerhalb weniger Minuten, die zweite Phase der langsamen Freisetzung, die bis zum Ende der Glucoseinfusion andauert.

Im Pankreasperfusionsversuch bei Hunden kam Pozza zu dem Ergebnis(54): Fructose hat keinerlei Einfluß auf die Insulinsekretion.

Die in vitro-Experimente von Creutzfeld und Frerichs(13) bestätigen diese Untersuchungen: Fructose steigere die Insulinsekretion nicht über eine immer vorhandene Basalsekretion.

Cook schließt aus seinen Untersuchungen über Fructose-Absorptionsprodukte am Menschen: Fructose scheint die Insulinfreisetzung nicht zu beeinflussen(7).

Goetz infundierte Hunden Fructose in die Pfortader(26) und fand, daß Fructose außerstande ist, die Insulinfreisetzung anzuregen. Er sieht seine Ergebnisse in Übereinstimmung mit denen von Cornblath (8), der Untersuchungen an Patien-

ten mit hereditärer Fructoseintoleranz anstellte. Cornblath macht für die nach Fructosebelastung auftretende Hypoglykämie einen Stop in der Glucosefreisetzung der Leber verantwortlich und nicht eine Insulinsekretion. Im Gegenteil, die Insulinspiegel sinken ab und die Wachstumshormonspiegel steigen an. Nicht erhöhte Insulin-, sondern erniedrigte Blutzuckerspiegel induzieren die Freisetzung von Wachstumshormon (8).

Mayer, B.D. fand, daß Fructose die Wachstumshormonsekretion bei erwachsenen Diabetikern stimulieren kann (44). Wachstumshormon und Insulin beschleunigen die Oxidation von Glucose und Fructose zu CO_2 (27).

In Perfusionsversuchen am isolierten Rattenpankreas (60) fand Sussmann eine geringe Steigerung der Insulinsekretion nach Fructosegabe. Zum Präparat gehörig waren allerdings Duodenum und mesenteriales Fettgewebe. Die darin lokalisierten Enzyme könnten theoretisch schon in Aktion getreten sein, so daß als Stimulus nicht Fructose sondern ein Intermediat wirkte.

Diese Auffassung wird von Grodsky (28) durch Untersuchungen am perfundierten Rattenpankreas bestätigt. Weder 2-Desoxyglucose noch Galactose - typische Glucoseinhibitoren bei deren Aufnahme in die Muskelzelle - vermögen die Insulinsekretion auf Glucose-reiz zu hemmen. Dieses Ergebnis veranlaßt zu der Annahme, daß die Insulinfreisetzung durch ein aus dem Glucosestoffwechsel stammendes Produkt stimuliert wird. Dieses Produkt könnte auch ein Intermediat anderer metabolisierbarer Zucker sein.

Mannose wirkt auf die Insulinsekretion in gleichem Maß wie die Glucose. Fructose bewirkt aber nur eine zehnmal schwächere Insulinfreisetzung.

Hager (29) untersuchte die Inselzellfunktion in vitro. Er konnte keinen stimulierenden Effekt der Fructose nachweisen. Auch er glaubt die insulinotrope Wirkung von Zuckern sei von ihrem intrazellulären Stoffwechsel abhängig. Zusammenfassend stellt er fest, daß im in vitro-Versuch mit Kaninchenpankreas, mit Rattenpankreas, mit isolierten Inselzellen und im Perfusionsversuch mit Rattenpankreas (10, 43, 40, 28) keine oder nur eine geringe insulinotrope Wirkung der Fructose festgestellt werden konnte.

Im Gegensatz zu diesen tiereperimentellen Ergebnissen stehen die von Aitken (1) und die eigenen. Nach Fructosebelastung resultiert ein signifikanter Anstieg der Insulinkonzentration innerhalb der ersten 10 Minuten. Dies dürfte in erster Linie darauf zurückzuführen sein, daß nicht nur ein Organ, sondern der gesamte Organismus reagiert. Auch die Leber ist an Regulationsvorgängen beteiligt: Infusion von Glucose in die Vena portae in Mengen, die keinerlei Einfluß auf das Systemblut und damit auf die Zuckerkonzentration in den Aa. pancreaticae haben, führen dennoch zur Insulinausschüttung (20). Die Leber ist aber hauptsächlich am Fructoseumsatz beteiligt. Metaboliten, die für die Insulinsekretion als

Stimuli in Frage kommen, müssen also zuerst in der Leber in genügender Konzentration gebildet werden. So gesehen, stehen unsere Ergebnisse nicht mehr im Gegensatz zu denen der Pankreasperfusion mit Fructose.

Die Tatsache, daß in den β -Zellen des Pankreas eine Phosphatase nachgewiesen wurde, veranlaßt zu der Annahme, daß es sich bei dem Stimulus um ein dem Fructose-1-Phosphat nachgeschaltetes Glycolyseintermediat, z. B. Glucose-6-Phosphat, handeln könnte. Dann würde Glucose lokal als Stimulus wirken.

Die Glucosekonzentration in der Peripherie nimmt während der ersten zehn Minuten nur geringfügig zu. Möglicherweise wird durch den hohen Insulinspiegel Glucose-6-Phosphat, das seinerseits die Glycogensynthese stimuliert (44) weiter in Glykogen umgewandelt und in die Leber eingelagert. Auch Insulin steigert die Glykogensynthetase-Aktivität. Zusätzlich wirkt es in der Leber als Enzyminduktor (62, 63). Es fördert die Synthese aller glykolytischen Schlüsselenzyme (20). Im Gegensatz zum Glucosestoffwechsel ist der Fructosestoffwechsel aber von Insulin unabhängig (9). Auch Diabetiker können ohne Insulin Fructose metabolisieren. Nach Fructosegabe steigt der Gehalt an Leberglycogen meßbar an.

b) Freie Fettsäuren und Glycerin

Lipolyse und β -Oxydation der freien Fettsäuren zum Zweck der Energiegewinnung können durch Fructosegabe in Schranken gehalten werden. Dies wird sichtbar durch die in jeder Gruppe stark absinkenden FFS-Spiegel unmittelbar nach Fructosebelastung (vgl. Abb. 13). Fructose beschleunigt die Synthese der Plasma-Triglyceride stärker als Glucose, weil Fructose mehr Glycerin-3-Phosphat produziert (51, 24, 37), welches mit veresterten Fettsäuren zu Triglyceridvorstufen synthetisiert wird. Der in unseren Untersuchungen starke Abfall der freien Fettsäuren hat also sein Korrelat in einem Anstieg von Syntheseprodukten. Der gegenüber Gruppe N und Gruppe LC $> 1,0$ stark erhöhte Ausgangswert der FFS in LC $< 1,0$ ist für die verminderte Ansprechbarkeit des Glucosespiegels auf Insulin verantwortlich (55). Trotz Hyperinsulinämie nach Glucosebelastung fallen die Blutzuckerwerte in Gruppe LC $< 1,0$ stark verzögert ab. Dies entspricht der schon einleitend erwähnten (39) insulinantagonistischen Wirkung der freien Fettsäuren. Der Insulin-effekt auf den Fettstoffwechsel bleibt voll erhalten, während der auf den Kohlenhydratstoffwechsel eingeschränkt wird. Froesch et al. untersuchten die Insulinwirkung am Fettgewebe der Ratte in vitro und stellten dabei unter anderem eine Hemmung der Glycerinfreisetzung, also der Lipolyse, fest. Nach Zugabe von Glucose oder Fructose nahm die Fettsäuresynthese zu. Aufgrund ihrer Untersuchungen stellen sie die Hypothese auf, daß Insulin möglicherweise die Aktivität der Lipoproteinlipase für intracelluläre Triglyceride hemmt, während es die Aktivität für extracelluläre Triglyceride verstärkt (21).

Beim Diabetes und im Hungerzustand wird vermehrt Fett mobilisiert, da bei diesen Zuständen die Lipaseaktivität im Fettgewebe gesteigert ist (20). Die Inhibitorwirkung des Insulins fehlt, folglich überwiegen die gegenregulatorischen Hormone STH, ACTH, TSH und Katecholamine. Die durch die Lipolyse entstehenden freien Fettsäuren hemmen alle Schlüsselenzyme der Glycolyse (20). Die hohen Insulinspiegel beim hepato-genen Diabetes, die aus einer verminderten Inaktivierung in der

Leber und einer Hypersekretion resultieren, vermögen offensichtlich den Block der Glycolyseenzyme durch freie Fettsäuren nicht oder nur unzureichend aufzuheben. Die Glucosekonzentration nach Glucosebelastung in der Gruppe $LC < 1,0$ nimmt auch zu dem Zeitpunkt nicht schlagartig ab, da die Fettsäurespiegel auf Normalwerte gesunken sind. Randle und Hales (55) postulieren ein bestimmtes biochemisches Syndrom, dessen Symptome hohe Konzentration der freien Fettsäuren, verminderte Ansprechbarkeit auf Insulin, geringere Pyruvatoxydation und eingeschränkte Glucosetoleranz sind.

Auffällig ist in unseren Untersuchungen die bis zur 2. Stunde niedrig bleibende Konzentration der freien Fettsäuren in Gruppe $LC < 1,0$ nach Glucosebelastung. Nach Fructosebelastung beginnt in derselben Gruppe der Wiederanstieg bereits zur 30. Minute und erreicht die hohen Ausgangswerte nach zwei Stunden.

Swan (61) stellte nach oraler Kohlenhydratbelastung fest, daß die FFS-Spiegel nach Stärkezufuhr noch länger erniedrigt bleiben als nach Glucose. Wie in Absatz 2 a bereits erwähnt, kann Fructose beim erwachsenen Diabetiker die Wachstumshormonsekretion stimulieren. Wachstumshormon wiederum kann die FFS-Spiegel im Blut erhöhen (8). Dies ist eine mögliche Erklärung für den raschen Wiederanstieg der freien Fettsäuren nach Fructosebelastung.

Glycerin verhält sich nach Glucosebelastung ähnlich wie die freien Fettsäuren. Den stärksten Abfall und geringsten Anstieg zeigen wieder die Lebercirrhotiker mit reduzierter Glucosetoleranz, deren Fettstoffwechsel von Insulin besonders stark beeinflusst zu werden scheint.

Entsprechend der minimalen Veränderung des Insulinspiegels nach Fructose in der Gruppe $LC < 1,0$ bleibt der Glycerinspiegel ebenso nahezu unverändert. Die initiale Erhöhung dürfte dem spezifischen Fructoseintermediat Glycerin und seiner anfänglich vermehrten Produktion entsprechen. Glycerin wird in der Leber mit großer Geschwindigkeit umgesetzt und in Glycogen übergeführt (56).

c) Pyruvat und Lactat

Einen markanten Anstieg der Lactat- und Pyruvatspiegel konnten wir nach Fructosegabe - im Gegensatz zur Glucosebelastung - feststellen. Dieses Ergebnis steht mit denen zahlreicher anderer Autoren in Einklang (46, 33, 3, 8, 2). Als Ursache für den Lactat- und Pyruvatanstieg kann der rasche Abbau von Fructose zu C_3 -Metaboliten gelten(46). Dieser Abbau kann auch in Gruppe LC $\leq 1,0$ rasch ablaufen, weil die erhöhten freien Fettsäuren, die die Glycolyse hemmen, nach Fructosezufuhr stark abfallen. Freie Fettsäuren hemmen einerseits die Schlüsselenzyme der Glycolyse, andererseits wirken sie insulinantagonistisch. Durch ihre Konzentrationsabnahme werden also die glycolytischen Schlüsselenzyme weniger stark gehemmt und zusätzlich durch verstärkte Insulinwirkung - entsprechend fehlendem Insulinantagonismus - aktiviert. Lactat und Pyruvat häufen sich innerhalb der ersten zehn Minuten nach Fructosebelastung in allen Gruppen, besonders in LC $\leq 1,0$ stark an (vgl. Abb. 15 und 16). Die Anhäufung von Lactat und Pyruvat könnte man mit einem Block bei der Pyruvateinschleusung in den Citratcyclus erklären(33). Lactat und Pyruvat beschleunigen nun ihrerseits neben Fructose, Glycerin, Alanin und Serin die Gluconeogenese. In einer physiologischen Substratmischung steuern Lactat und Pyruvat 37% der Kohlenstoffatome zur Glucosebildung bei (19). Die Zunahme der Glucosekonzentration nach Fructosebelastung als Zeichen stattfindender Gluconeogenese dauert bis zur 20. Minute(Abb.10). Maximale Konzentrationen von Lactat und Pyruvat sowie Glycerin sind bereits nach 10 Minuten erreicht. Von der 10.Minute an könnten also diese Metabolite auch als Stimuli der Gluconeogenese wirken.

Der Lactat-Pyruvat-Quotient ist ein grobes Maß für den cytoplasmatischen Redoxzustand der Leberparenchymzellen. Unter normalen Bedingungen beträgt er 10 - 12, d.h. bei einer Lactatkonzentration von 0,5 mMol/l beträgt die Pyruvatkonzentration etwa 0,05 mMol/l (20). Lebererkrankungen äußern sich auch in Störungen der Lactatverwertung. So findet Cook im Venenblut von Cirrhotikern höhere Lactatkonzentrationen als bei

Gesunden. Dieses Ergebnis korreliert mit dem unsrigen in Gruppe LG $\leq 1,0$ nach Fructosebelastung. Diese Gruppe von Lebercirrhotikern zeigt aber gleichzeitig auch höhere Pyruvatspiegel, so daß im Endeffekt ihr Lactat-Pyruvat-Quotient von 15,4 dem der Gesunden von 14,8 nahezu entspricht. Diesem Ergebnis nach scheint der Lactat-Pyruvat-Quotient zur Klassifizierung des Leberschadens wenig geeignet.

3. Zusammenfassung

Es wurden Belastungsversuche mit Glucose und Fructose an Stoffwechselgesunden und Patienten mit Lebercirrhose durchgeführt. Dabei zeigte sich, daß die cirrhotische Leber in der Lage ist Fructose normal zu metabolisieren, obgleich die Glucosetoleranz bei einem Teil der Patienten herabgesetzt ist.

Als wichtigste Ergebnisse nach Belastung mit Glucose und Fructose seien erwähnt:

- 1) Nach Fructosebelastung zeigt sich bei Normalpersonen und Lebercirrhosen mit normalem KG-Wert ein Anstieg der Blutglucose, wohl als Zeichen der stattfindenden Gluconeogenese. In der Gruppe der Lebercirrhosen mit erniedrigtem KG-Wert steigt der Blutzuckerspiegel ebenfalls an, fällt aber im Vergleich zu den beiden anderen Gruppen deutlich verlangsamt ab.
- 2) Nach Glucosebelastung reagieren beide Gruppen von Lebercirrhosen, die mit normalem und die mit erniedrigtem KG-Wert, mit einer Hyperinsulinämie im Vergleich zu den Normalpersonen. Diese Hyperinsulinämie ist bei den Lebercirrhosen mit normaler Glucosetoleranz wesentlich stärker als bei denen mit reduzierter Glucosetoleranz. Nach Fructosebelastung zeigen Normalpersonen und Leber-

cirrrosen mit normalem KG-Wert eine normal starke, deutlich zweiphasige Insulinfreisetzung, während die Lebercirrrosen mit erniedrigtem KG-Wert eine sehr schwache, nur angedeutet zweiphasige Insulinsekretion erkennen lassen.

Die Stoffwechselinsuffizienz der Lebercirrrosen mit erniedrigtem KG-Wert, die sich nach Glucosebelastung in einer herabgesetzten Glucosetoleranz und Hyperinsulinämie äußert, zeigt sich nach Fructosebelastung in einer verminderten Insulinfreisetzung.

- 3) Sowohl nach Glucose-, als auch nach Fructosebelastung fallen die freien Fettsäuren in allen Versuchsgruppen auf nahezu die Hälfte des Ausgangswertes ab und zwar innerhalb der ersten 30 Minuten. Dadurch wird die insulin-antagonistische Wirkung der freien Fettsäuren, die sich unter anderem in einer Hemmung der Glucoseoxidation manifestiert, vorübergehend eingeschränkt.

- 4) Nach Glucosebelastung sinken die Serunglycerinspiegel sofort ab, wohl als Zeichen der durch die Insulinfreisetzung gehemmten Lipolyse.

Nach Fructosebelastung steigt die Glycerinkurve bei Normalpersonen und Lebercirrrosen mit normalem KG-Wert innerhalb der ersten 10 Minuten steil an. Bei Lebercirrrosen mit erniedrigtem KG-Wert ist dieser Anstieg, der von einem überhöhten Anfangswert ausgeht, nur minimal. Das Ansteigen der Glycerinspiegel ist als eine vorübergehende mehr oder weniger starke Anhäufung des spezifischen Fructosereaktionsproduktes Glycerin zu verstehen. Nach Erreichen des Maximums fallen die Werte in der Gruppe der Normalpersonen und der Lebercirrrosen mit normalem KG-Wert sofort steil ab bis auf die Ausgangswerte. Dieser Abfall entspricht größtenteils dem nach Glucosebelastung, wo er jedoch in allen drei Gruppen und sofort nach Belastung einsetzt. In der Gruppe der Lebercirrrosen mit reduziertem KG-Wert bleibt der Serunglycerinspiegel während der ganzen Zeit konstant erhöht. Dieses Verhalten korreliert mit der stark eingeschränkten Insulinfreisetzung nach Fructosebelastung sowie der verminderten Gluconeogenese.

- 5) Nach Glucosebelastung steigen die Lactat- und Pyruvatspiegel bei Normalpersonen und Lebercirrhosen nur mäßig an, im Gegensatz zur Fructosebelastung, wo sie in allen drei Gruppen stark ansteigen.

Dieses Verhalten nach Fructosebelastung, speziell bei der Gruppe der Lebercirrhosen mit erniedrigtem KG-Wert, dürfte zusammen mit dem Ansteigen der Blutglucose wichtiger Hinweis darauf sein, daß die Fructose insulinunabhängig und auch von einer stark geschädigten Leber noch ausreichend gut verstoffwechselt wird.

4. Schlußwort

Abschließend sei mir gestattet aus einer Abschlusßrede zu zitieren, die E. R. Froesch 1972 anläßlich eines Symposiums einer Endocrinologischen Gesellschaft hielt (Acta med. Scand. Suppl. 542: 329 (1972) "I have long tried to figure why an endocrine society may want to organize a symposium on fructose. This problem puzzles me particularly because I am right now president of the Swiss Society of Endocrinology and since I also have a major interest in fructose. I venture to give an explanation: It must have to do with the sperm. The sperm belongs to the domain of the endocrinologist. Sperms do feed mainly on fructose and, as it seems, successfully and without any harm to their lipid metabolism. We may say without any exaggeration that none of us would be here if fructose had not been with us until conception".

Glucosobelastung

Glucose	Za	Do	Mi	Ko	Kl	x	s	
0	67	81	92	92	103	87	13,6	
10	200	199	249	281	273	240	39,2	
15	178	182	234	258	258	222	39,7	
20	160	162	231	235	236	205	41,0	
25	157	155	224	-	229	119	37,9	Gr. N
30	131	146	214	183	216	178	38,5	
40	124	135	195	152	191	159	32,2	
60	97	110	155	99	139	120	25,7	
120	80	88	79	95	83	85	6,6	

	La	St	Kl	x	s	
0	83	86	86	85	1,7	
10	220	230	265	238	23,5	
15	200	211	219	210	9,5	
20	184	188	203	192	10,0	
25	164	180	190	178	13,0	Gr. LC>1,0
30	151	165	173	163	10,9	
40	138	135	149	141	7,7	
60	105	110	121	112	8,2	
120	79	77	97	84	12,5	

	Ra	Wo	Wa	Th	MJ	MA	x	s	
0	83	82	101	115	93	111	98	13,8	
10	239	-	222	245	186	269	232	31,0	
15	216	176	232	258	185	258	221	35,0	
20	189	156	231	245	177	247	208	38,5	
25	185	159	217	233	175	237	201	32,5	Gr. LC<1,0
30	180	147	217	229	170	229	195	34,5	
40	159	132	200	210	159	219	180	34,8	
60	141	126	175	183	146	192	161	26,2	
120	89	87	132	114	111	129	110	19,0	

Glucosebelastung

Insulin	Za	Do	Mi	Ko	Kl	x	s	
0	7	9	7	8	8	7,8	0,7	
10	25	15	28	33	21	24,4	7,0	
15	22	13	20	31	23	21,8	6,5	
20	19	12	23	26	23	20,6	5,4	
25	6	9	27	16	25	16,6	9,3	Gr. N
30	19	12	33	21	21	21,2	7,5	
40	14	9	32	12	29	19,2	10,5	
60	12	12	21	9	23	15,4	6,0	
120	15	5	12	11	24	13,4	7,0	

	La	St	Kl	x	s	
0	31	7	6	14,7	14,2	
10	87	17	21	41,7	39,2	
15	97	25	27	49,7	41,0	
20	81	24	17	40,7	35,0	
25	85	32	18	45,0	35,1	Gr. LC > 1,0
30	88	38	16	47,3	36,8	
40	70	41	11	40,7	29,5	
60	68	37	9	38,0	29,5	
120	48	1	7	18,7	25,5	

	Wa	Th	MJ	MA	Ra	Wo	x	s	
0	17	15	9	7	10	11	11,5	3,8	
10	39	45	45	19	35	21	34,0	11,4	
15	37	45	36	19	18	26	30,2	10,9	
20	39	45	30	22	10	33	29,8	12,2	
25	30	33	28	22	12	31	26,0	7,8	Gr. LC < 1,0
30	29	38	37	16	-	24	28,8	8,4	
40	32	32	29	22	14	26	25,8	6,9	
60	24	31	35	22	22	27	26,8	5,2	
120	23	14	16	21	4	12	15,0	6,8	

Glucosebelastung

F · S	Za	Do	Ko	Mi	Kl	x	s
0	381	627	386	509	280	433	134
10	245	569	367	343	234	352	130
15	192	418	301	201	192	261	99
20	189	332	278	196	172	234	68
25	163	299	-	159	175	199	78
30	203	297	222	-	140	215	45
40	284	292	217	150	107	210	81
60	289	280	212	184	94	212	80
120	534	790	863	510	85	556	330

Gr. N

	La	St	Kl	x	s
0	530	386	282	399	123
10	410	291	173	291	118
15	310	228	168	235	71
20	320	147	131	199	100
25	235	100	123	153	72
30	215	105	120	147	59
40	225	95	146	155	65
60	165	115	173	151	31
120	650	410	163	408	243

Gr. LC > 1,0

	MJ	MA	Ra	Wo	Wa	Th	x	s
0	707	775	938	549	890	560	736	161
10	600	954	588	-	870	630	728	170
15	482	902	353	388	880	460	577	262
20	344	862	328	237	810	420	500	268
25	299	743	-	203	690	396	440	234
30	243	678	250	234	540	310	371	187
40	194	598	210	188	410	256	309	167
60	182	452	180	200	220	168	234	109
120	428	332	354	369	390	270	357	63

Gr. LC < 1,0

Glucosebelastung

Glycerin	Mi	Za	Do	Ko	Kl	x	s
0	93	85	90	90	59	83	13
10	64	80	70	72	55	68	9
15	65	75	70	70	54	67	8
20	66	65	70	70	51	64	8
25	65	65	65	70	47	62	9
30	65	70	65	70	52	64	7
40	60	75	65	62	54	65	8
60	71	75	70	70	53	68	9
120	109	95	100	125	50	96	28

N

	La	St	Kl	x	s
0	130	132	49	104	47
10	100	124	44	89	40
15	100	105	40	82	36
20	90	93	42	75	28
25	90	90	40	73	29
30	90	88	48	75	24
40	80	95	49	75	23
60	90	115	47	84	34
120	155	220	103	159	58

LC > 1,0

	Ra	Wo	Wa	Th	MJ	MA	x	s
0	155	78	117	49	130	157	114	48
10	100	-	72	46	125	164	101	46
15	95	68	62	35	125	150	89	42
20	100	65	58	38	112	88	77	26
25	-	64	55	35	90	68	62	19
30	95	59	44	31	90	59	63	24
40	-	52	40	27	85	26	46	24
60	90	52	40	27	85	28	54	27
120	-	69	65	35	215	30	83	75

LC < 1,0

Glucosebelastung

Pyruvat	Za	Do	Mi	Ko	X	s
0	67	44	83	76	76	16
10	74	49	90	82	74	17
15	85	55	94	85	80	17
20	80	49	99	75	76	20
25	96	57	107	-	87	26
30	96	56	99	98	87	21
40	81	53	102	89	81	20
60	68	39	99	75	70	25
120	50	34	81	48	53	20

Gr. N

	La	St	Kl	x	s
0	52	87	47	62	22
10	57	83	57	66	15
15	53	88	90	77	21
20	53	80	90	74	19
25	51	76	50	59	15
30	47	70	28	48	21
40	48	77	45	57	17
60	39	75	16	43	29
120	27	93	43	54	34

Gr.LC > 1,0

	MJ	MA	Ra	Wo	x	s
0	90	62	76	86	78	13
10	88	71	91	86	84	9
15	101	73	105	86	91	14
20	97	79	118	87	95	16
25	95	83	116	81	93	16
30	94	83	115	86	94	14
40	80	80	115	87	90	16
60	90	90	113	78	93	14
120	91	76	94	58	80	16

Gr.LC < 1,0

Glucosebelastung

Lactat	Za	Do	Mi	Ko	Kl	x	s
0	66	55	85	72	94	74	15
10	80	57	70	75	104	77	17
15	89	58	80	79	120	85	22
20	85	64	97	87	99	86	14
25	106	72	94	-	97	92	14
30	101	72	93	98	103	92	12
40	90	72	100	92	101	91	12
60	73	72	105	75	124	90	23
120,	54	55	69	55	47	56	8

Gr. N

	La	St	Kl	x	s
0	94	71	73	79	12
10	100	73	75	83	15
15	105	82	80	89	14
20	110	88	87	95	13
25	113	91	91	98	13
30	112	107	95	105	9
40	122	99	97	106	14
60	128	89	81	99	25
120	103	57	60	73	25

Gr. LC > 4,0

	MJ	MA	Ra	Wo	Wa	Th	x	s
0	85	52	56	54	62	150	76	37
10	94	58	63	-	70	172	91	47
15	91	62	75	51	64	171	86	44
20	84	63	82	63	93	160	91	36
25	106	70	-	66	82	171	99	43
30	102	74	-	80	66	160	96	37
40	110	101	-	78	63	180	106	45
60	115	86	78	66	63	185	99	46
120	88	74	77	95	66	155	92	31

Gr. LC < 4,0

Fructosebelastung

Glucose	To	He	Za	Do	Mi	Ko	Kl	x	s
0	84	85	93	78	82	80	85	84	4,8
10	80	85	100	88	82	82	92	87	7,0
15	85	93	106	101	78	84	86	90	10,0
20	105	101	107	107	109	119	100	107	6,2
25	105	105	112	101	136	121	92	110	14,5 Gr. N
30	103	99	108	100	144	118	78	107	20,2
40	101	104	104	94	132	107	86	104	14,3
60	95	93	101	86	114	91	88	95	9,5
120	87	93	101	85	90	85	95	91	5,9

	Do	La	St	Lu	Kl	x	s	
0	88	88	94	78	81	86	6,3	
10	97	-	101	88	86	93	7,1	
15	97	-	108	104	100	102	4,8	
20	100	96	110	110	117	107	8,6	
25	98	100	106	115	115	107	8,1	Gr. LC > 1,0
30	99	97	103	105	107	102	3,8	
40	92	87	99	93	105	95	6,9	
60	90	91	92	84	91	90	3,1	
120	88	88	91	88	83	88	3,0	

	MJ	St	MA	Ra	Wo	Wa	Th	x	s
0	88	94	95	81	76	115	107	94	13,4
10	90	113	97	93	86	130	118	104	16,1
15	96	114	98	96	84	140	117	106	18,8
20	96	102	106	96	93	144	116	108	17,8
25	101	105	116	96	96	147	116	111	17,9 Gr. LC < 1,0
30	105	104	118	97	93	148	117	112	18,7
40	105	104	117	96	94	144	115	111	17,0
60	106	95	111	101	93	145	116	110	17,6
120	99	103	101	95	88	120	110	102	10,5

Fructosebelastung

Insulin	Tö	He	Za	Do	Mi	Ko	Kl	X	s
0	18	8	14	7	7	10	7	10,1	4,2
10	46	54	23	17	45	36	23	34,8	13,8
15	38	48	17	15	54	32	14	31,1	16,4
20	30	58	16	11	25	43	12	27,8	17,3
25	28	42	11	9	53	34	11	26,8	17,2
30	26	37	12	10	61	29	12	26,7	18,2
40	27	30	16	10	41	20	10	22,0	11,4
60	12	13	10	7	35	14	10	14,4	9,4
120	10	20	12	8	15	11	12	12,6	4,0

Gr. N

	Do	La	St	Lu	Kl	x	s
0	3	26	16	4	7	11,2	9,7
10	16	-	49	39	38	35,5	13,8
15	17	-	38	28	38	30,2	10,0
20	10	36	18	29	26	23,8	10,1
25	7	23	18	25	28	20,2	8,2
30	14	21	35	14	22	21,2	8,5
40	9	29	20	11	21	18,0	8,1
60	4	19	20	10	15	13,6	6,6
120	6	24	27	6	11	14,8	10,0

Gr. LC > 1,0

	MJ	St	MA	Ra	Wo	Wa	Th	x	s
0	19	9	8	14	16	12	13	13,0	3,8
10	25	11	29	22	27	19	16	21,3	6,4
15	24	12	34	21	27	16	21	22,1	7,2
20	22	13	26	20	26	14	12	19,0	6,0
25	19	12	28	23	27	14	14	19,6	6,6
30	21	11	24	23	20	16	12	18,1	5,2
40	24	15	29	21	27	15	13	20,6	6,4
60	25	16	22	14	21	18	14	18,6	4,2
120	20	13	23	21	23	13	11	17,7	5,2

Gr. LC < 1,0

Fructosebelastung

FFS	Ge	Tö	He	Za	Do	Mi	Ko	Kl	x	s
0	725	353	385	582	985	490	183	289	536	293
10	424	307	304	696	566	441	173	211	390	184
15	397	277	308	607	382	357	160	194	335	137
20	337	242	263	497	286	315	173	216	294	98
25	310	248	296	468	262	282	199	224	286	82
30	238	206	248	451	257	273	181	234	261	77
40	418	186	260	350	379	254	164	221	279	93
60	373	172	289	408	1000	176	139	237	349	279
120	901	275	398	542	1204	271	143	382	552	374

N

	Do	St	Lu	Kl	x	s
0	170	750	437	358	428	253
10	172	494	240	248	288	155
15	133	344	217	238	233	86
20	152	303	200	208	216	63
25	179	375	148	186	222	101
30	111	277	196	204	189	68
40	150	303	140	218	203	75
60	181	583	225	299	322	176
120	331	883	694	301	552	283

Gr.LC>4,0

	MJ	St	MA	Ra	Wo	Wa	Th	x	s
0	1102	746	578	1047	974	842	467	822	230
10	1128	661	471	570	368	514	282	570	276
15	1075	638	454	432	296	442	239	511	277
20	830	580	443	396	220	408	239	445	210
25	753	615	413	430	204	380	238	433	197
30	853	673	372	502	248	381	218	464	230
40	826	659	326	662	288	409	236	487	228
60	782	736	348	800	426	442	315	550	214
120	1004	980	529	958	995	552	665	821	214

Gr.LC<4,0

Fructosebelastung

Glycerin	Ge	Tö	He	Za	Do	Mi	Ko	Kl	x	s
0	60	90	124	105	85	68	68	110	88	22
10	150	110	168	140	140	130	130	155	140	17
15	145	120	169	120	125	115	119	130	130	16
20	110	85	170	95	100	115	66	115	107	30
25	90	70	150	90	105	90	54	110	95	28 N
30	70	60	137	90	90	75	53	105	85	27
40	60	75	122	85	110	70	54	100	85	24
60	70	85	117	80	140	70	50	100	89	29
120	90	100	141	110	155	70	48	120	104	35

	Do	St	Lu	Kl	x	s	
0	57	120	90	74	85	26	
10	72	143	160	114	122	38	
15	64	115	150	102	108	35	
20	62	93	115	67	84	24	
25	73	83	105	60	80	19	Gr.LC>4,0
30	52	93	105	55	81	34	
40	60	113	110	58	85	30	
60	61	165	120	62	102	50	
120	65	152	130	68	104	43	

	Ra	Wo	Wa	Th	MJ	St	Ma	x	s	
0	125	130	130	80	225	130	130	136	42	
10	140	140	160	90	260	160	184	162	52	
15	140	140	155	85	250	160	204	162	53	
20	135	130	155	85	230	155	191	154	46	
25	140	125	155	85	220	160	156	149	40	LC<4,0
30	160	130	160	85	215	180	162	156	40	
40	170	120	150	83	200	170	153	149	36	
60	180	130	130	96	200	165	149	150	34	
120	140	160	115	100	235	170	172	156	44	

Fructosebelastung

Pyruvat	He	Za	Do	Mi	Ko	Kl	x	s
0	101	71	51	72	108	75	80	21
10	128	102	122	94	90	113	108	13
15	137	111	172	107	103	125	126	25
20	118	127	171	197	139	107	143	34
25	127	122	123	144	129	91	123	17
30	103	96	115	140	76	82	102	23
40	96	88	111	73	71	52	82	21
60	89	87	80	67	88	60	78	12
120	67	61	60	52	70	53	60	7

Gr. N

	Do	St	Lu	Kl	x	s
0	70	124	52	49	74	35
10	115	210	131	114	142	45
15	-	-	156	133	144	16
20	93	219	140	144	149	52
25	87	190	122	101	125	45
30	-	-	103	112	107	6
40	101	159	68	79	102	40
60	64	176	44	80	91	58
120	65	153	38	51	77	52

Gr. LC > 1,0

	MJ	St	MA	Ra	Wo	Wa	Th	x	s
0	86	85	79	76	72	73	174	92	36
10	131	135	147	176	162	107	200	151	31
15	109	139	160	172	182	119	212	156	36
20	120	142	174	145	172	109	219	154	37
25	104	135	167	178	165	109	237	156	46
30	112	133	149	136	136	90	175	133	26
40	97	113	147	95	102	72	153	111	29
60	93	106	122	76	89	73	142	100	25
120	54	82	74	76	74	68	106	76	15

LC < 1,0

Fructosebelastung

Lactat	Za	Do	Mi	Ko	Kl	x	s
0	107	62	76	96	76	83	17
10	208	159	166	152	196	176	25
15	230	180	232	162	196	200	31
20	244	196	260	173	186	212	38
25	192	162	215	135	164	174	31
30	184	153	183	116	150	157	27
40	161	133	171	111	106	136	29
60	150	104	139	103	87	117	26
120	113	84	76	87	84	89	14

Gr. N

	Do	St	Lu	Kl	x	s
0	73	129	55	148	101	43
10	137	231	174	211	188	41
15	195	247	204	242	222	26
20	174	227	184	251	209	36
25	183	204	154	188	182	20
30	94	186	158	196	158	46
40	122	162	115	199	149	38
60	95	110	78	151	108	31
120	81	70	47	133	83	36

Gr. LC > 4,0

	MJ	St	MA	Ra	Wo	Wa	Th	x	s
0	110	85	66	98	152	100	177	113	29
10	248	188	204	269	274	247	409	263	72
15	189	197	207	272	285	262	342	251	55
20	191	169	227	259	267	244	312	238	48
25	182	175	226	229	231	223	333	228	51
30	199	180	180	210	206	202	361	220	63
40	176	127	191	173	174	181	320	192	62
60	156	109	123	124	127	122	287	150	62
120	122	67	70	105	112	116	185	111	48

LC < 4,0

Abkürzungen:

NHI	Durch Antiinsulinserum nicht hemmbare Insulinaktivität
KG-Wert	Glucoseassimilationskoeffizient
x	Mittelwert
s	Standardabweichung
N	Normalpersonen
LC > 1,0	Lebercirrhotiker mit normalem KG-Wert
LC < 1,0	Lebercirrhotiker mit reduziertem KG-Wert
FPS	Freie Fettsäuren

1. AITKEN, J.M. et al: The Corticoid, Insulin and Growth Hormone Responses to intravenous Fructose in Men and Women. Acta med Scand (Suppl.) 542 : 165 (1972)
2. BERGSTRÖM, J.: Lactic Acid Accumulation in Connection with Fructose Infusion. Acta med. Scand. 184 : 359 (1968)
3. BURCH, H.B., Max,P., Chyu K., Lowry, O.H.: Metabolic Intermediates in Liver of Rats Given Large Amounts of Fructose or Dihydroxyacetone. Biochem. biophys. res. Comm. 34 : 619 (1969)
4. CALABRESI, P., Abelman, W.H.: Porto-Caval and Porto-Pulmonary Anastomosis in Laennec's Cirrhosis and in Heart Failure. J. clin. Invest. 36 : 1257 (1957)
5. CHLOUVERAKIS, C.: The Lipolytic Action of Fructose-1-6- Diphosphate. Metabolism 17 : 708 (1968)
6. CONARD, V.: Mésure de l'assimilation du glucose. Acta Méd. belg. éd. Bruxelles (1955)
7. COOK, G.C.: Absorption Products of D-Fructose in Man. Clin. Sci. 37 : 675 (1969)
8. CORNBLATH, M.D. et al.: Hereditary Fructose-Intolerance. New. Engl. J. Med: 269 : 1271 (1963)
9. CORI, C.F., Cori, G.T.: Fate of Glucose and Other Sugars in the Eviscerated Animal. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 26 : 432 (1928)
10. CORE, H., Randle, P.J.: Regulation of Insulin Secretion Studied with Pieces of Rabbit Pancreas Incubated in Vitro. Biochem. J. 93 : 66 (1964)
11. CREUTZFELD, W., Wille, K., Kaup, H.: Intravenöse Belastungen mit Glucose, Insulin und Tolbutamid bei Gesunden, Diabetikern und Insulomträgern. Dtsch. med. Wschr. 87 : 2189 (1962)

12. CREUTZFELD, W., Frerichs H., Westphal P.: Endogener Insulinantagonismus als Ursache der hepatischen Glucosetoleranzstörung. 5. Lebertagung d. Sozial-mediziner (1967 Bad Mergentheim)
13. CREUTZFELD, W., Frerichs, H.: "Insulinsekretion in vitro". Kli. Wschr. 43:136 (1965)
14. CUNRY, D.L., Bennet, L.L., Grodsky, G.M. : Dynamics of Insulin Secretion by the Perfused Rat Pancreas. Endocrinology 83:572 (1968)
15. CZOK, R., Lamprecht, W.: Pyruvat, Phosphoenolpyruvat, D-Glycerat-2-Phosphat. In: Bergmeyer, H.U.: Methoden der enzymatischen Analyse, Verlag Weinheim, Bergstraße, (1970)
16. DUNCOMBE, W.G.: The Colorimetric Microdetermination of Long-chain Fatty-Acids. Biochem. J. 88:7 (1963)
17. EGGSTEIN, M., Kreutz, F.H.: Eine neue Bestimmung der Neutralfette im Blutserum und Gewebe. Klin. Wschr. 44: 262 (1966)
18. ELLIOT, W.C. et al.: Effects of Rapid Fructose Infusion in Man. J. appl. Physiol. 23:865 (1967)
19. EXTON, J.H., Pask, C.R.: Control of Gluconeogenesis in Liver. J. biol. Chem. 242:2622 (1967)
20. FÖRSTER, H., Mehnert, H.: Klinische Pathophysiologie, ed. W. Siegenthaler, G. Thieme Verlag, Stuttgart, (1973)
21. FROESCH, E.R., Bürgi, H., Bally, P., Labhart, A.: Insulin Inhibition of Spontaneous Adipose Tissue Lipolysis and Effects upon Glucose and Fructose Metabolism. Mol Pharmacol. 1: 280 (1965)
22. FROESCH, E.R., et al.: Hereditary Fructose- Intolerance. Am. J. Med. 34:151 (1963)

23. FROESCH, E.R.: Fructose Metabolism in Adipose Tissue.
Acta med. Scand. (Suppl.) 542 : 37 (1972)
24. GALE, M.M., Crawford, M.A.: Different Rate of Incorporation
of Glucose and Fructose into Plasma and Liver Lipids in
Guinea Pig. Metabolism 18 : 1021 (1969)
25. GERICKE, Ch., Rauschenbach, P., Kupke, I., Lamprecht, W.:
Biosynthese des Glyceridglycerins aus 6- C- Fructose.
Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 349 : 1055 (1968)
26. GOETZ, F.C. et al.: The Regulation of Insulin Secretion:
Effects of the Infusion of Glucose, Ribose and other
Sugars into the Portal Vein of Dogs. J. lab. clin. Med.
69 : 537 (1967)
27. GOODMAN, H.M.: A Comparative Study of the Effects of
Insulin and Growth Hormone on Hexose Metabolism in
Adipose Tissue. Endocrinology 80 : 45 (1967)
28. GRODSKY, G.M. et al.: Effects of Carbohydrates on
Secretion of Insulin from Isolated Rat Pancreas.
Am.J. Physiol. 205:638 (1963)
29. HAGER, D., Pipeleers, D.G., Herschuelz, A. Malaisse, W.J.:
Effects of Fructose and Other Sugars on Islet Function
in Vitro. Acta med. Scand (Suppl.) 542 : 159 (1972)
30. HALES, C.N., Randle, P.J.: Immunoassay of Insulin with
Insulin Antibody Precipitate. Biochem. J. 88 : 137 (1963)
31. HEINZ, F., Lamprecht, W.: Enzyme des Fructosestoffwechsels.
Hoppe Seylers Z. physiol. Chem. 348 : 855 (1967)
32. HEINZ, F., Lamprecht W., Kirsch J.: Enzymes of Fructose
Metabolism in Human Liver. J. clin. Invest. 47 : 1826 (1968)
33. HEINZ, F., Junghänel, I.: Metabolitmuster in Rattenleber
nach Fructoseapplikation. Hoppe-Seyler's Z. physiol.
Chem. 350 : 859 (1969)

34. HOHORST, H.J.: L- Lactat. Bestimmung mit der Lactat-dehydrogenase und NAD. In: Bergmeyer, H.U.: Methoden der enzymatischen Analyse, Verlag Weinheim/ Bergstraße, (1970) .
35. HUGGET, A.S.G., Nixon, D.A.: Use of Glucose Oxydase, Peroxydase, and O- dianisidine in Determination of Blood and Urinary Glucose. Lancet 1957:368
36. KARLSON, P.: Kurzes Lehrbuch der Biochemie. G. Thieme Verlag Stuttgart, (1967)
37. KAUFMANN, N.A., Poznanski, R., Blondheim, S.H., Steni, J.: Comparison of Effects of Fructose, Sucrose, Glucose and Starch on Serum Lipids in Patients with Hypertriglyceridemia and Normal Subjects. Am J. clin. nutr. 20: 131 (1967)
38. KOPETZ, K., Wehrmann, P.: Stoffwechselveränderungen nach Glucose- und Tolbutamidbelastung bei Lebercirrhosen und ihre Rolle in der Pathogenese des hepatogenen Diabetes mellitus. Klin. Wschr. 48:1265 (1970)
39. KOPETZ, K., Zur Pathogenese des hepatogenen Diabetes mellitus. Klin. Wschr. 48:1259 (1970)
40. LACY, P.E. et al.: Studies on Insulin Secretion in Vitro from Isolated Islets of the Rat Pancreas. Endocrinology 83:1155 (1968)
41. MADISON, L.L.: The Role of Insulin in Controlling Carbohydrate Metabolism in the Liver . Intern. Diabetes Federation Fifth Congress 1965 Exc. Media Foundation.
42. MADISON, L.L., Unger, R.H., Kaplan, N.: The Relationship between the Mechanism of Action of the Sulfonylureas and the Secretion of Insulin into the Portal Circulation Ann. N.J. Acad. Sci. 74:548 (1958)

43. MALAISSE, W. et al.: A New Method for the Measurement in Vitro of Pancreatic Insulin Secretion. *Endocrinology* 80:99 (1967)
44. MAYER, B.D., Steele, R.M.: Growth- Hormone Responses to Fructose in Diabetes Mellitus. *Acta endocrinolog.* 75:497 (1974)
45. MERSMANN, H.I. : An on-off Mechanism for Liver Glycogen Synthetase Activity. *Proc.nat. Acad. Sci.* 58:1688 (1967)
46. MICHEL, D., Lamprecht, W., Göldel, L., Zimmermann, W.: Zur Wirkung von Fructose und Glucose auf den Gehalt von Kohlenhydratmetaboliten und Adenosinphosphaten im Lebervenenblut bei Lebergesunden und Lebercirrhotikern. *Hoppe Seylers Z. Physiol. Chem.* 342:140 (1965)
47. MÜTING, D., Lackas N., et al.: Lebercirrhose and Diabetes mellitus. *Dtsch. med. Wschr.* 91:1433 (1966)
48. MÜLLER, F., Strack, E., Luther, T., Beyreiss, K.: Die Kinetik des Fructoseumsatzes in der Leber 1. Die Verwertung von Fructose in Leber und Körperperipherie bei langdauerndem Angebot. *Z. ges. exp. Med.* 139:1 (1965)
49. NAUNYN, B.: *Der Diabetes mell., 2. Aufl.* Wien 1906
50. NEWILL, V.A.: *Diabetes mell. Diagnosis and treatment* ed. by T.S. Danowski. New Jork (1964)
51. NIKKILÄ, E.A.: Modulation of Triglyceride Kinetics By Fructose Versus Glycose in the Rat. *Scand I. Clin. invest.* 18 (Suppl. 92) :76
52. DOCUMENTA GEIGY, *Wissenschaftliche Tabellen, 7. Auflage* (1968)
53. PETRIDES, P., Weiss, L., Löffler, G., Wieland, O.: *Diabetes mellitus*, Verlag Urban+ Schwarzenberg, München, (1971)

54. POZZA, G.: Stimulation of Insulin Output by Monosaccharides and Monosaccharide-Derivates. *Am J. Physiol.* 192:497 (1958)
55. RANDLE, P., Hales, C.N., Garland, P.B., Newsholme, E.A.: The Glucose Fatty Acid Cycle. Its role in Insulin Sensitivity and the Metabolism of Diabetes Mellitus. *Lancet* 1963 1: 785
56. RAUSCHENBACH, P., Lambrecht, W.: Einbau von C- markierter Glucose und Fructose in Leberglykogen. *Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem.* 339:277 (1964)
57. ROCH NORLUND, A.E.: Metabolism of Fructose in Diabetes. *Acta med. Scand. (Suppl.)* 542:181 (1972)
58. SCHAFFNER, F., Popper, H.: Capillarisation of Hepatic Sinusoids in Man. *Gastroenterology* 44:239 (1963)
59. SAMAN, N., Stillman, D., Fraser, R.: Abnormalities of Serum Insulinlike Activity in Liver Disease. *Lancet* 1962 : 1287
60. SUSSMANN, K, U.: An in Vitro Method for Studying Insulin Secretion in the Perfused Isolated Rat Pancreas. *Metabolism* 15:466 (1966)
61. SWAN, D.C., Davidson, P., Albrink, M.I.: Effect of Simple and Complex Carbohydrates on Plasma Nonesterified Fatty Acids, Plasma-Sugar and Plasma- Insulin During Oval Carbohydrate Tolerance Tests. *Lancet* 1966 : 60
62. WEBER, G.: Hormonal Regulation and Liver Encymes. *Gastroenterology* 53:984 (1967)
63. WEBER, G., Singhal, R.L., Stamm B., Srivastana S.K.: Hormonal Induction and Suppression of Liver Enzyme Biosynthesis. *Fed. Proc.* 24:745 (1965)
64. ZAKIM, D.: The Effect of Fructose on Hepatic Synthesis of Fatty Acids. *Acta med Scand (Suppl.)* 542: 205 (1972)

65. ZÖLLNER, N., Heuckenkamp, P.U., Nechwatal, W.:
Über die Verwertung und renale Ausscheidung von
Fructose während ihrer langdauernden intravenösen
Zufuhr. Klin. Wschr. 46 : 1300 (1968)

LEBENS LAUF

Am 17. Januar 1948 wurde ich, Rita Franziska Schmucker, geborene Weirather, als Tochter des technischen Fernmeldeamtmanns Johann Weirather und seiner Ehefrau Sophie in München geboren. Nach Besuch der Volksschule und des Luisengymnasiums in München erlangte ich im Juli 1967 das Reifezeugnis.

Im Wintersemester 1967/68 nahm ich das Medizinstudium an der Universität München auf, wo ich im Oktober 1968 die naturwissenschaftliche Vorprüfung, im April 1970 die ärztliche Vorprüfung und am 1. August 1973 die ärztliche Prüfung ablegte.

Am 3. August 1973 verehelichte ich mich mit Peter Schmucker. Die erste Hälfte meiner Medizinalassistentenzeit leistete ich vom 15.9.1973 bis 31.3.1974 an der chirurgischen Privatklinik Dr. H. Zimmermann in München, die zweite Hälfte vom 1.5.1974 bis 31.10.1974 an der II. Medizinischen Universitätsklinik in München ab. Im Anschluß daran erhielt ich die Approbationsurkunde.

Im November und Dezember 1974 arbeitete ich in einer Landarztpraxis mit.

Die der vorliegenden Dissertationsschrift zugrundeliegenden Laborarbeiten erstreckten sich vom Sommer 1970 bis zum Sommer 1971.

